

01330783 **XANTHINE DERIVATIVES****Pub. No.:** 59-042383 [JP 59042383 A ]**Published:** March 08, 1984 (19840308)**Inventor:** JIRUBEERU RUNIEERU

KUROODO GIYUIRONOU

JIYATSUKU DOUAURU

MISHIERU BURANJIE

**Applicant:** ADIR [196010] (A Non-Japanese Company or Corporation), FR (France)**Application No.:** 58-138664 [JP 83138664]**Filed:** July 28, 1983 (19830728)**Priority:** 8213155 [FR 8213155], FR (France), July 28, 1982 (19820728)**International Class:** [ 3 ] C07D-473/06; A61K-031/52; A61K-031/52; A61K-031/52; A61K-031/52**JAPIO Class:** 14.1 (ORGANIC CHEMISTRY -- Organic Compounds); 14.4 (ORGANIC CHEMISTRY -- Medicine)**JAPIO Keyword:** R019 (AEROSOLS)

JAPIO (Dialog® File 347): (c) 2008 JPO &amp; JAPIO. All rights reserved.

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—42383

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 473/06  
// A 61 K 31/52

識別記号 庁内整理番号  
6664—4C  
A A Y 7169—4C  
A B F 7169—4C  
A C D 7169—4C  
A C F 7169—4C  
A E D 7169—4C

④ 公開 昭和59年(1984)3月8日

発明の数 2  
審査請求 有

(全 13 頁)

## ⑭ キサンチン誘導体

① 特 願 昭58—138664

② 出 願 昭58(1983)7月28日

優先権主張 ③ 1982年7月28日 ⑤ フランス  
(F R) ⑧ 8213155

⑦ 発 明 者 ジルベール・ルニエール  
フランス国シャトウネイ・マラ  
ブリイ・アブニユ・ドウ・ブレ  
シス (番地なし)

⑧ 発 明 者 クロード・ギユイロノウ

② 発 明 者 フランス国クラマル・リュ・  
ドウ・ラ・ガイテ53  
ジャック・ドウアウル  
フランス国クロワシイ・スル・  
セヌ・リュ・ペ・ドウマンジ  
ユ14ビス  
④ 出 願 人 アディール  
フランス国ヌイユ・スル・セー  
ヌ・リュ・ガルニエール22  
⑥ 代 理 人 弁理士 浅村皓 外 2 名  
最終頁に続く

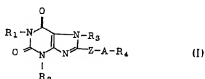
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

キサンチン誘導体

## 2. 特許請求の範囲

(1) 式 I



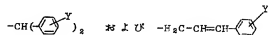
(II)

[ 式中 R<sub>1</sub> は水素および 1～5 個 ( 1 および 5 を含む ) の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖状アルキル基よりなる群から選ばれ ;

R<sub>2</sub> は 6 個 ( 6 を含む ) までの炭素原子を有し、そして二重結合を有していてもよい直鎖および分枝鎖状炭化水素基、フェニルおよびベンジル基よりなる群から選ばれ ;

R<sub>3</sub> は水素および各場合に 1～5 個 ( 1 および 5 を含む ) の炭素原子を有するアルキル、ヒドロキシアルキルおよびジヒドロキシアルキルよりな

る群から選ばれ ;

R<sub>4</sub> は式

( 式中 Y は水素、ハロゲンおよび各場合に 1～5 個 ( 1 および 5 を含む ) の炭素原子を有するアルキルおよびアルコキシ基、およびヒドロキシ基よりなる群から選ばれる ) の基よりなる群から選ばれ ;

Z はメチレンおよび 2～5 個の炭素原子を有する炭化水素基 ( これらの炭化水素基は置換基としてヒドロキシ基を有していてもよい ) よりなる群から選ばれ ; そして

A は式



( 式中 p は 2 および 3 の整数から選ばれる )、式



(式中qは1および2の整数から選ばれ、そしてXは二重結合酸素および-N-〔ここでR<sub>5</sub>は水素

および各場合に1〜5個(1および5を含む)の炭素原子を有するアルキルおよびアルコキシよりなる群から選ばれる〕よりなる群から選ばれる)、および式-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N-〔ここでmは2〜6の整

数から選ばれ、そしてR<sub>5</sub>は1〜5個(1および5を含む)の炭素原子を有するアルキルよりなる群から選ばれる)のアミノ残基よりなる群から選ばれる〕で示されるキサンテン化合物およびその生理学的に許容されうる酸付加塩よりなる群から選択される化合物。

(2) 1-メチル-3-イソブチル-8-[2-(4-ジフェニルメチルピペラジニル)エチル]-キサンテンである特許請求の範囲第1項の化合

3

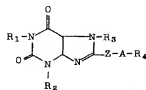
物。キサンテンである特許請求の範囲第1項の化合物。

(9) 1-メチル-3-イソブチル-8-[2-(4-ジ[パラ-フルオロフェニル]メチルピペラジニル)エチル]-キサンテンである特許請求の範囲第1項の化合物。

(10) 3-イソブチル-8-[2-(4-ジフェニルメチルピペラジニル)エチル]-キサンテンである特許請求の範囲第1項の化合物。

(11) 1-メチル-3-イソブチル-7-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-8-[2-(4-ジフェニルメチルピペラジニル)エチル]-キサンテンである特許請求の範囲第1項の化合物。

(12) 活性成分として、式I



5

物。

(3) 1-メチル-3-イソブチル-8-[3-(4-ジフェニルメチルピペラジニル)プロピル]-キサンテンである特許請求の範囲第1項の化合物。

(4) 1,7-ジメチル-3-イソブチル-8-[3-(4-ジフェニルメチルピペラジニル)プロピル]-キサンテンである特許請求の範囲第1項の化合物。

(5) 1-メチル-3-イソブチル-8-[2-(4-ジフェニルメチルピペラジニル)エチル]-キサンテンである特許請求の範囲第1項の化合物。

(6) 1,7-ジメチル-3-イソブチル-8-[3-(4-ジ[パラ-フルオロフェニル]メチルピペラジニル)プロピル]-キサンテンである特許請求の範囲第1項の化合物。

(7) 1-メチル-3-イソブチル-8-[2-(4-ジフェニルメチルピペラジニル)エチル]-キサンテンである特許請求の範囲第1項の化合物。

(8) 1,7-ジメチル-3-イソブチル-8-[3-(4-ジフェニルメチルピペラジニル)プロ

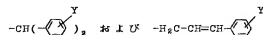
4

ピル]-キサンテンである特許請求の範囲第1項の化合物。

[式中R<sub>1</sub>は水素および1〜5個(1および5を含む)の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖状アルキル基よりなる群から選ばれ、

R<sub>2</sub>は6個(6を含む)までの炭素原子を有し、そして二重結合を有していてもよい、直鎖および分枝鎖状炭化水素基、フェニルおよびベンジル基よりなる群から選ばれ、

R<sub>3</sub>は式



(式中Yは水素、ハロゲンおよび各場合に1〜5個(1および5を含む)の炭素原子を有するアルキルおよびアルコキシ基およびヒドロキシ基よりなる群から選ばれる)の基よりなる群から選ばれ、

Zはメチレンおよび2〜5個の炭素原子を有す

る炭化水素基（これらの炭化水素基は置換基としてヒドロキシ基を有していてもよい）よりなる群から選ばれ；そして

A 様式



(式中  $p$  は 2 および 3 の整数から選ばれる),

式

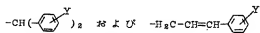


(式中  $q$  は 1 および 2 の整数から選ばれ、そして  $X$  は二重結合酸素および  $-N-$  [ここで  $R_1$  は水素、

および各場合に 1 ～ 5 個 ( 1 および 5 を含む ) の炭素原子を有するアルキルおよびアルコキシよりなる群から選ばれる ) よりなる群から選ばれる ) および式 
$$\begin{array}{c} \text{N}-(\text{CH}_2)_m-\text{N}- \\ | \qquad \qquad | \\ \text{R}_1 \qquad \qquad \text{R}_2 \end{array}$$
 ( ここで  $m$  は 2 ～ 6 の正

7

$R_3$  は水素原子、および各場合 1~5 個 (1 および 5 を含む) の炭素原子を有するアルキル、ヒドロキシアルキルおよびジヒドロキシアルキル基よりなる群から選べれ;

R<sub>4</sub> は式

(ここで $\pi$ は水素原子、ハロゲン原子、各場合1～5個(1および5を含む)の炭素原子を有するアルキルおよびアルコキシ基およびヒドロキシ基よりなる群から選ばれる置換基である)の基よりなる群から選ばれ:

2 はメチレン基、2~5 個の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖炭化水素基（これらの炭化水素基は置換基としてヒドロキシ基を有していてもよい）よりなる群から選ばれ；そして

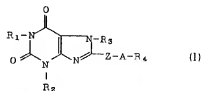
A 様式



酸から選ばれ、そしてR<sub>0</sub>は1〜5個の炭素原子を有するアルキルよりなる群から選ばれる)のアミノ残基よりなる群から選ばれる]で示されるキサンチン化合物およびその生理学的に許容されうる酸付阻塩よりなる群から選ばれる化合物を、適当な調剤用担体とともに含有する医薬組成物。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は次式のキサントン化合物を提供する：



〔式中  $R_1$  は水素原子、および直鎖および分枝鎖に 1～5 個（1 および 5 を含む）の炭素原子を有するアルキル基よりなる群から選ばれ；

$R_2$  は 6 個まで (6 を含む) の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖状炭化水素基 (これらの炭化水素基は二重結合を有していてもよい)、フェニルおよびベンジル基よりなる群から選ばれ;

8

(式中  $p$  は 2 および 3 から選ばれる整数である)。  
式

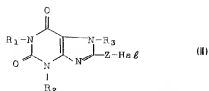


(式中  $q$  は 1 および 2 から選ばれる整数であり、  
 そして  $X$  は単結合、酸素原子および  $\text{-N-}$  基 [この  
 $\begin{array}{c} | \\ R_2 \end{array}$

で  $R_5$  は水素原子および各場合に 1~5 個の炭素原子を有するアルキルおよびアルキレン基よりなる群から選ばれる)よりなる群から選ばれる)、および式  $-N(CH_2)_m-N-$  (ここで  $m$  は 2~6 (2 と 6 を含む) から選ばれる整数であり、そして  $R_5$  は 1~5 個 (1 と 5 を含む) の炭素原子を有するアルキル基よりなる群から選ばれる) のアミノ残基よりなる群から選ばれる)。

本発明はまた式(II)の化合物の製造方法を提供する。この方法は：

式(II)



(式中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $Z$  は前記意味を有し、そして  $\text{Ha}\beta$  は塩素および臭素原子よりなる群から選ばれる) のハロ化合物を式 III

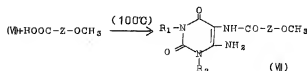
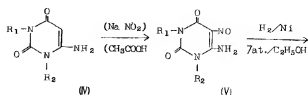


(式中  $A$  および  $R_4$  は前記定義のとおりである) のアミノ化合物と縮合させることを特徴とする方法である。

縮合は、たとえばメタノール、エタノール、プロパノールまたはブタノールのような5個までの炭素原子を有するアルコールから選ばれる溶媒中で行なうと好ましい。反応中に生成される水素酸の受容体の存在下に、64～130°Cの温度で操作すると有利である。この受容体は炭酸ナトリウムおよびカリウムのようなアルカリ性炭酸塩、ト

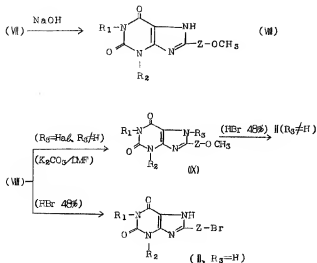
リエルアミンのような5級アミンまたは反応に使用する式(II)のアミノ化合物の過剰量から選択できる。

式(II)の原料物質は次の操作反応式に従い製造される：



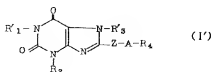
11

12



一般式(II)の原料物質は既知生成物である。

本発明はまた式 I'



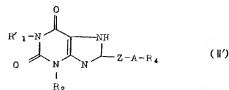
[式中  $R_2$ 、 $R_4$ 、 $Z$  および  $A$  は前記定義の意味を有し；

$R'_1$  は直鎖および分枝鎖に1～5個(1と5を含む)の炭素原子を有するアルキル基よりなる群から選ばれ；そして

$R'_2$  は各場合に1～5個(1と5を含む)の炭素原子を含むアルキル、ヒドロキシアルキルおよびシヒドロキシアルキル基よりなる群から選ばれる]

の化合物の製造方法を提供する。この方法は：

式(II')



(式中  $R'_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $Z$  および  $A$  は前記意味を有する) の化合物を式 III'



(式中  $R_2'$  は前記定義の意味を有し、そして X は塩素および臭素原子よりなる群から選ばれる) のハロ化合物と組合せさせることを特徴とする方法である。

この組合は、たとえばシメチルホルムアミドのような適当な溶媒中で、80～120℃の温度において、反応中に生成される水素酸の受容体の存在下に行なうと好ましい。この受容体は、中でも、炭酸カリウムおよびナトリウムのようなアルカリ性炭酸塩であることができる。

式 I の新規化合物は酸により付加塩に変換でき、従つて、これも本発明の 1 部分を構成する。これらの塩の形成に使用できる酸としては、たとえば一連の鉱酸：塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸、および一連の有機酸：酢酸、プロピオン酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、シユウ酸、安息香酸、メタンスルホン酸およびイソチオン酸をあげることができる。

これらの新規化合物は、結晶化またはクロマトグラフィーのような物理的方法により、または酸と

付加塩を形成し、これらの塩をアルカリ性剤により分離させる方法のような化学的方法により精製できる。

式 I の化合物およびそれらの生理学的に許容されうる塩は有用な薬理学的および治療上の性質、特に気管支拡張性、抗-アレルギー性およびホスホジエステラーゼ抑制性を有する。それらの毒性は弱く、マウスで測定したその  $LD_{50}$  は腹腔内投与で 1000 mg/kg より大きく、そして経口投与で 8000 mg/kg より大きい。

気管支拡張活性は H. KONZETT および R. ROSSLER の方法 [Arch. exp. U. Pharm., 195, 71 (1940年)] により、モルモットで研究した。本発明の化合物を 1～5 mg/kg の変化させた投与量で静脈注射すると、本発明による化合物はヒスタミンまたはセロトニンのどちらかの静脈投与により誘発された気管支喘息を完全に抑制し、そしてアセチルコリンの作用および緩反応性物質 (Slow Reacting Substance) の作用を部分的に抑制する。

15

16

A. K. Armitage の試験 [Brit. J. Pharmacol., 17, 196, (1961年)] を行なつた場合に、本発明による化合物を化合物に依りて 0.5～10 mg/kg の投与量で経口投与すると、ヒスタミンエオゾルの 4 番によりモルモットに生じさせた作用を 50% 抑制する。これらの化合物の成る群では、その作用が経口投与後に 4 8 時間、依然として非常に強力である。

さらにまた本発明による化合物の成る群は治療作用の特異性を有することができ、タイプ A 1 および (または) A 2 の中枢および末梢グリン作動性受容体に対し特異作用性効果を有する。

非限定的例として、例 1 の化合物 5 mg/kg の経口投与はヒスタミンエオゾルの 4 番で誘発させた気管支喘息を 4 8 時間より長い時間、抑制する。さらにまた、この化合物の 20 mg/kg 経口単次投与後、ラットにおいて、過敏性皮膚反応の減少が見られる。

例 1 のこの化合物は A 1 受容体に対して ( $IC_{50} > 100 \text{ nM}$ ) よりも、A 2 受容体に対して

( $IC_{50} = 15 \text{ nM}$ )、さらに作用する。

式 I の化合物およびそれらの生理学的に許容されうる塩の前記の薬理学的性質並びに弱い毒性は、これらの化合物を治療に、特に自己免疫、アレルギー性疾患および炎症性疾患のような抗原-抗体反応の抑止を要する全ての疾病に、および特に喘息性呼吸困難および特けいれん形の慢性閉塞性気管支-肺疾病のような気管支拡張が望まれる病気の治療に使用可能にする。長い作用持続性は単純なまたは複合した喘息性疾患の発症の処置および基本的処置を可能にする。さらにまた、その鎮けい作用性は腎臓および肝臓価値の処置を示唆する。

本発明はまた、活性主成分として、式 I の化合物またはその生理学的に許容されうる塩の 1 種を、適当な調剤用担体と混合して、または組合せて、含有する医薬組成物をその主題として包含する。これらの組成物は単位投与形であると有利であり、活性成分 2.5～250 mg を含有できる。このようにして得られる医薬組成物は、たとえば錠剤、糖

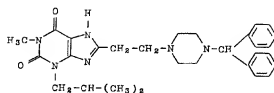
衣錠、カプセル、グロセツト (glossettes) または舌下投与に適する調剤、座薬、注射剤またはドリンク剤並びにエアゾールによる投与に適する形のような種々の形で提供すると有利である。

これらは活性成分 2.5 ~ 25.0 mg の投与量で 1 日 1 回または 2 回、経口、直腸または非経口経路で投与できる。

本発明を非限定的に示す次例によりさらに説明する。融点は別記しないかぎりコフラー (Kofler) 加熱板により測定した。

#### 例 1

1-メチル-3-イソブチル-8-[2-(4-ジフエニルメチル-ビペラジニル)-エチル]キサンチン



19

3, 4-テトラヒドロピリミジン を  $\text{NaNO}_2/\text{CH}_3\text{COOH}$  でニトロ化して製造できる相当する 5-ニトロピリミジンの存在下に 6 気圧の水素圧下に還元することにより製造できる 5, 6-ジアミノ-1-イソブチル-3-メチル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジンを 3-メトキシプロピオン酸と縮合させることにより製造できる 1-イソブチル-3-メチル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-(3-メトキシプロピオンアミド)-6-アミノピリミジン (融点  $200^\circ\text{C}$ ) を  $\text{NaOH}$  で環化することにより製造できる。

#### 例 2 ~ 3

例 1 に記載の方法に従い、次の誘導体を製造する：

2) 1, 3-ジメチル-8-[4-ジフエニルメチル-ビペラジニル]メチル]キサンチン；融点： $241^\circ\text{C}$  (メタノール)。

3) 1, 3-ジメチル-8-[2-(4-ジフ

エタノール  $200\text{ ml}$  中の 1-メチル-3-イソブチル-8-プロモエチルキサンチン  $12.2\text{ g}$  およびベンズヒドリルビペラジニル  $23\text{ g}$  の懸濁液を加熱還流させる。漸進的溶解が見られる。加熱は  $20 \sim 24$  時間続ける。この後、溶液を蒸発乾燥させ、残物を直炭酸ナトリウムの  $10\text{ mg}$  溶媒中に取り入れる。これを  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で数回抽出し、

$\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、次いで蒸発乾燥させる。油状残物をシリカ ( $0.04 \sim 0.063\text{ mm}$ ) の  $1\text{ kg}$  上でフラツシユクロマトグラフィ処理し、酢酸エチルで、次いで酢酸エチルとメタノールとの混合物 ( $95/5$ ) で溶出することにより精製する。溶出液を分別し、蒸発させた後に、融点  $200 \sim 202^\circ\text{C}$  の精製生成物  $14\text{ g}$  を採取する。

原料の 1-メチル-3-イソブチル-8-プロモエチルキサンチン (融点  $210^\circ\text{C}$ ) は相当する 8-メトキシエチル誘導体 (融点  $163^\circ\text{C}$ ) を  $48\text{ mg HBr}$  で臭素化することにより製造する。8-メトキシエチル誘導体は 1-イソブチル-3-メチル-2, 4-ジオキソ-6-アミノ-1, 2,

20

エニルメチルビペラジニル]エチル]キサンチン；融点 (毛細管)： $103 \sim 106^\circ\text{C}$  (塩化メチレン)。

4) 1, 3-ジメチル-8-[3-(4-ジフエニル<sup>メチル</sup>ビペラジニル)プロピル]キサンチン；相当する 2 塩酸塩・半水和物の融点 (毛細管)： $249 \sim 250^\circ\text{C}$  (メタノール)。

5) 1-メチル-3-イソブチル-8-[3-(4-ジフエニルメチルビペラジニル)プロピル]キサンチン；相当する 2 塩酸塩・1 水和物の融点 (毛細管)： $217 \sim 220^\circ\text{C}$  (エタノール)。

6) 1, 3, 7-トリメチル-8-[3-(4-ジフエニルメチルビペラジニル)プロピル]キサンチン；相当するフマル酸塩の融点： $198^\circ\text{C}$  (エタノール)。

7) 1, 7-ジメチル-3-イソブチル-8-[3-(4-ジフエニルメチルビペラジニル)プロピル]キサンチン；相当するフマル酸塩の融点： $182^\circ\text{C}$  (エタノール/エーテル)。

8) 1, 7-ジメチル-3-イソブチル-8-

[ 2 - ( 4 - ジフエニルメチルビペラジニル ) エチル ] - キサンチン ; 相当する 2 塩酸塩の融点 ( 毛細管 ) : 214 ~ 218 °C ( n - プロパノール / エーテル ) 。

9) 1, 7 - ジメチル - 3 - フエニル - 8 - [ 3 - ( 4 - ジフエニルメチルビペラジニル ) プロピル ] - キサンチン ; 融点 : 150 °C ( イソプロパノール ) 。

10) 1 - メチル - 3 - イソブチル - 8 - [ 2 - ( 4 - ジ [ パラ - フルオロフエニル ] - メチルビペラジニル ) エチル ] - キサンチン ; 融点 : 184 °C ( 酢酸エチル ) 。

11) 1, 7 - ジメチル - 3 - イソブチル - 8 - [ 2 - ( 4 - ジ [ パラ - フルオロフエニル ] - メチルビペラジニル ) エチル ] - キサンチン ; 相当する 2 マレイン酸塩の融点 : 174 °C ( n - プロパノール ) 。

12) 1, 7 - ジメチル - 3 - イソブチル - 8 - [ 3 - ( 4 - ジ [ パラ - フルオロフエニル ] - メチルビペラジニル ) プロピル ] - キサンチン ; 相当

23

の融点 : 200 °C ( エタノール ) 。

17) 1 - メチル - 3 - イソブチル - 8 - [ 2 - ( 4 - ジフエニルメチルオキシビペリジノ ) エチル ] - キサンチン ; 相当する 2 塩酸塩の融点 ( 毛細管 ) : 163 ~ 167 °C ( イソプロパノール / エーテル ) 。

18) 1, 7 - ジメチル - 3 - イソブチル - 8 - [ 2 - ( 4 - ジフエニルメチルオキシ - ビペリジノ ) エチル ] - キサンチン ; 相当する フォーマル酸塩の融点 ( 毛細管 ) : 173 ~ 177 °C ( n - プロパノール ) 。

19) 1, 7 - ジメチル - 3 - イソブチル - 8 - [ 3 - ( 4 - ジフエニルメチルオキシ - ビペリジノ ) プロピル ] - キサンチン ; 相当する フォーマル酸塩の融点 : 194 °C ( エタノール ) 。

20) 1 - メチル - 3 - イソブチル - 8 - [ ( 4 - ジフエニルメチルビペラジニル ) - メチル ] キサンチン ; 融点 : 182 °C 。

21) 1 - メチル - 3 - イソブチル - 8 - [ 2 - ( 4 - ジ [ パラ - フルオロフエニル ] - メチルビ

する フォーマル酸塩の融点 : 180 °C ( エタノール ) 。

13) 1 - メチル - 3 - イソブチル - 8 - [ 2 - ( N - [ 2 - ( N' - ジフエニルメチル - N' - エチルアミノ ) エチル ] - N - エチルアミノ ) エチル ] - キサンチン ; 相当する 2 塩酸塩の融点 ( 毛細管 ) : 135 ~ 140 °C ( イソプロパノール / エーテル ) 。

14) 1, 7 - ジメチル - 3 - イソブチル - 8 - [ 2 - ( N - [ 2 - [ N' - ジフエニルメチル - N' - エチルアミノ ) エチル ] - N - エチルアミノ ) エチル ] - キサンチン ; 相当する 2 塩酸塩の融点 ( 毛細管 ) : 130 ~ 140 °C ( イソプロパノール / エーテル ) 。

15) 1, 7 - ジメチル - 3 - イソブチル - 8 - [ 3 - ( N - [ 2 - ( N' - ジフエニルメチル - N' - エチルアミノ ) エチル ] - N - エチルアミノ ) プロピル ] - キサンチン ; 相当する 2 塩酸塩の融点 : 125 ~ 135 °C 。

16) 1, 7 - ジメチル - 3 - n - プロピル - 8 - [ 3 - ( 4 - ジフエニルメチルビペラジニル ) プロピル ] - キサンチン ; 相当する フォーマル酸塩

24

の融点 : 200 °C 。

22) 1 - メチル - 3 - イソブチル - 8 - [ 2 - ( 4 - シンサミル - ビペラジニル ) エチル ] - キサンチン ; 融点 : 140 °C ( 塩化メチレン ) 。

23) 1 - エチル - 3 - イソブチル - 8 - [ 3 - ( 4 - ジフエニルメチルビペラジニル ) プロピル ] - キサンチン ; 相当する フォーマル酸塩の融点 ( 毛細管 ) : 201 ~ 205 °C ( n - プロパノール ) 。

24) 1 - エチル - 3 - イソブチル - 7 - メチル - 8 - [ 3 - ( 4 - ジフエニルメチルビペラジニル ) プロピル ] - キサンチン ; 相当する マレイン酸塩の融点 : 193 °C ( n - プロパノール ) 。

25) 3 - イソブチル - 8 - [ 2 - ( 4 - ジフエニルメチルビペラジニル ) エチル ] - キサンチン ; 融点 : 240 °C ( 酢酸エチル ) 。

26) 3 - ベンジル - 8 - [ 2 - ( 4 - ジフエニルメチルビペラジニル ) エチル ] - キサンチン ; 融点 ( 毛細管 ) : 232 ~ 235 °C ( 酢酸エチル ) 。

27) 1 - メチル - 3 - イソブチル - 7 - ( 2,3



-ジヒドロキシプロピル)-8-[2-(4-ジフエニルメチルピペラジニル)エチル]-キサンチン；相当する2塩酸塩の融点（毛細管）：145～150℃（イソプロパノール／エーテル）。

28) 1-メチル-3-イソブチル-7-(2-ヒドロキシエチル)-8-[2-(4-ジフエニルメチルピペラジニル)エチル]-キサンチン；相当する2塩酸塩の融点（毛細管）：190～200℃（イソプロパノール／エーテル）。

29) 1-H, 8-メチル-3-イソブチル-8-[1-ヒドロキシ-2-(4-ジフエニルメチルピペラジニル)エチル]-キサンチン；融点：212℃（エーテル）。

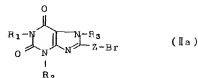
30) 3-イソブチル-8-[1-ヒドロキシ-2-(4-ジフエニルメチルピペラジニル)エチル]-キサンチン；融点：234℃（分解）（酢酸エチル）。

例2～30の生成物は式(IIa)の化合物から出発して製造する。この式(IIa)の化合物の特性を下記の表Aにまとめて示す。式(IIa)の生成物そ

れら自体は下記の表B、CおよびDにまとめて示す特性を有する化合物から出発して、前記の操作反応式に従う方法に従い製造した。

表(A)



次式の化合物：



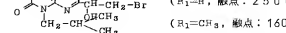
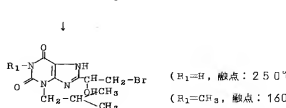
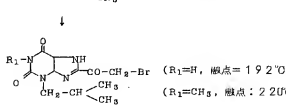
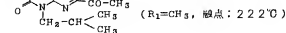
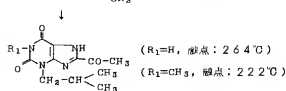
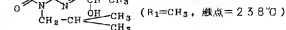
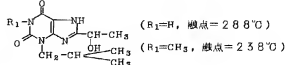
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Z	融点(コファ-) (°Cによる)
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	227
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	220
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	130
CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	224
CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	210
CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	182
CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	114
CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	100

27

28

CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	92
CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	166
CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	156
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	172
H	-CH <sub>2</sub> - 	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	252
H	-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	292-294
*CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	-CH-CH <sub>2</sub>   OH	160
*H	-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	-CH-CH <sub>2</sub>   OH	250

\*印の化合物は次の反応式に従い、O. BHRHART等による Arch. der. Pharm., 289、453～459頁（1956年）に記載の方法と同様にして製造した：



\*

表 (B)

次の化合物：



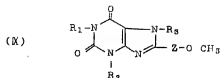
(V)

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	融点 (コフラー) (°Cによる)
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	210-214
CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	174
CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	116
CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	172
CH <sub>3</sub>		250-252
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	無定形
H	-CH <sub>2</sub> -	243-244
H	-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	非単離

3 1

表 (D)

次の化合物：



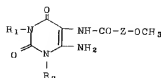
(VI)

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Z	融点 (コフラー) (°Cによる)
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	198
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	192
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	156
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	96
CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub>	196
CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	165
CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	144
CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	82
CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	76
CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	160
CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	44-45
CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> *	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	67

3 3

表 (C)

次の化合物：



(VII)

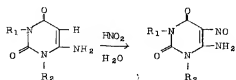
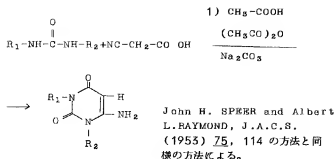
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Z	融点 (コフラー) (°Cによる)
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	208
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	221
CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	無定形
CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	200
CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	150
CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	無定形
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	無定形
CH <sub>3</sub>		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	無定形
H	-CH <sub>2</sub> -	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	190
H	-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	158

3 2

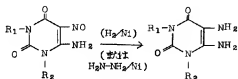
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	137-139
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	80
CH <sub>3</sub>		H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	216
CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	163
H	-CH <sub>2</sub> -	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	190
H	-CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	250

\* この 3-アゾビル化合物は相当する 3-ア  
ル化合物を 60.6 × 10<sup>5</sup> Pa の水素圧下、触  
媒としてニツケルの存在下に還元することによ  
り製造した。

註) 式 VI の化合物は次の反応式に従い製造した：



G. N. KRUTOVSKIKH 等の、Pharmaceutical Chemistry Journal (1977) 11 (2), 224 の方法と同様の方法による



35

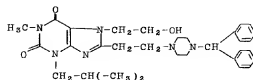
保持する。混合物を次いで濃縮乾燥する。残留物を塩化メチレンと水との混合物で処理する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次いで濃縮乾燥する。シリカ(0.04~0.063mm)750g上でクロマトグラフィを行なう。溶出は先ず純粋酢酸エチルで、次に酢酸エチル-メタノール混合物(95-5)で。最後に酢酸エチル-メタノール混合物(90-10)で行なう。

得られた塩基8.6gをイソプロパノール50mlに溶解する。エーテル性塩酸を、反応物質が僅かに酸性になるまで加える。所望の生成物の塩酸塩を大過剰の無水エーテルで沈殿させる。吸引濾取し、エーテルで洗浄する。115℃で0.6mmHgの压力下に乾燥させた後に、1-メチル-3-イソブチル-7-(2-ヒドロキシエチル)-8-[2-(4-ジフェニルメチルピペラジニル)エチル]-キサンチン2塩酸塩8.7gを得る；融点(毛細管)：190~200℃(イソプロパノール/エーテル)；収率：71%。

例32

例31

1-メチル-3-イソブチル-7-(2-ヒドロキシエチル)-8-[2-(4-ジフェニルメチルピペラジニル)エチル]-キサンチン



1-メチル-3-イソブチル-8-[2-(4-ジフェニルメチルピペラジニル)エチル]-キサンチン10gおよび炭酸カリウム3.76gをジメチルホルムアミド200ml中でかきまぜ、次いで100℃に加熱する。グリコールクロロヒドリン10mlを迅速に加え、混合物を110℃で1時間攪拌する。次に、グリコールクロロヒドリン20mlを迅速に加え、混合物を110℃で1時間攪拌する。次いで、炭酸カリウム40gを、その後グリコールクロロヒドリン20mlを加える。混合物を110℃で3.5時間、次に室温で24時間

36

同じ方法に従い次の化合物を製造する：

1-メチル-3-イソブチル-7-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-8-[2-(4-ジフェニルメチルピペラジニル)エチル]-キサンチン；相当する2塩酸塩の融点(毛細管)：145~155℃(イソプロパノール/エーテル)。

代理人 浅 村 昭

## 第1頁の続き

⑦発明者 ミシエル・ブランジェ  
フランス国マルリイ・ル・ロワ  
・アブニユ・エイ・ルノアル  
71

## 手続補正書(自発)

昭和58年8月22日

特許庁長官殿

## 1. 事件の表示

昭和58年特許願第138664号

## 2. 発明の名称

キサンチン誘導体

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

生 所  
氏 名 アダイル  
(名称)

## 4. 代理人

居 所 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号  
新大寺ビルディング331  
電 話 (211) 3651 (代表)  
氏 名 (6669) 浅 村



## 5. 補正命令の日付

昭和 年 月 日

## 6. 補正により増加する発明の数

方式 略

## 7. 補正の対象

明細書の特許請求の範囲の欄



## 8. 補正の内容 別紙のとおり

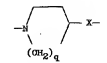
(式中Yは水素、ハロゲンおよび各場合に1～5の炭素原子を有するアルキルおよびアルコキシ基、およびヒドロキシ基よりなる群から選ばれる)の基よりなる群から選ばれ;

Zはメチレンおよび2～5個の炭素原子を有する炭化水素基(これらの炭化水素基は置換基としてヒドロキシ基を有していてもよい)よりなる群から選ばれ;そして

Aは式



(式中pは2および3の整数から選ばれる)、式



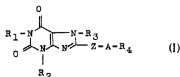
(式中qは1および2の整数から選ばれ、そして

Xは二重結合炭素および-N- (ここでR<sub>5</sub>は水素

R<sub>5</sub>)

## 2. 特許請求の範囲

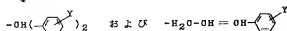
## (1) 式 I



(式中R<sub>1</sub>は水素および1～5個の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖状アルキル基よりなる群から選ばれ;

R<sub>2</sub>は6個までの炭素原子を有し、そして二重結合を有していてもよい直鎖および分枝鎖状炭化水素基、フェニルおよびベンジル基よりなる群から選ばれ;

R<sub>3</sub>は水素および各場合に1～5個の炭素原子を有するアルキル、ヒドロキシアルキルおよびジヒドロキシアルキルよりなる群から選ばれ;

R<sub>4</sub>は式

および各場合に1〜5個の炭素原子を有するアルキルおよびアルコキシよりなる群から選ばれる)よりなる群から選ばれる)、および式

$$\begin{array}{c} \text{N}-(\text{CH}_2)_m-\text{N}- \\ | \qquad \qquad | \\ \text{R}_6 \qquad \qquad \text{R}_6 \end{array}$$

(ここでmは2〜6の整数から選ばれ、そしてR<sub>6</sub>は1〜5個の炭素原子を有するアルキルよりなる群から選ばれる)のアミノ残基よりなる群から選ばれる)で示されるキサンチン化合物およびその生理学的に許容せらるる慣付加塩よりなる群から選択される化合物。

(2) 1-メチル-3-イソブチル-8-(2-(4-ジフェニルメチルピペラジニル)エチル)-キサンチンである特許請求の範囲第1項の化合物。

(3) 1-メチル-3-イソブチル-8-(3-(4-ジフェニルメチルピペラジニル)プロピル)-キサンチンである特許請求の範囲第1項の化合物。

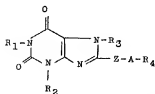
(4) 1,7-ジメチル-3-イソブチル-8-

ラジニル)エチル]-キサンチンである特許請求の範囲第1項の化合物。

(5) 3-イソブチル-8-(2-(4-ジフェニルメチルピペラジニル)エチル)-キサンチンである特許請求の範囲第1項の化合物。

(6) 1-メチル-3-イソブチル-7-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-8-(2-(4-ジフェニルメチルピペラジニル)エチル)-キサンチンである特許請求の範囲第1項の化合物。

(7) 活性成分として、式I



(式中R<sub>1</sub>は水素および1〜5個の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖状アルキル基よりなる群から選ばれ;

R<sub>2</sub>は6個までの炭素原子を有し、そして二重結合を有していてもよい、直鎖および分枝鎖状炭化

(3-(4-ジフェニルメチルピペラジニル)プロピル)-キサンチンである特許請求の範囲第1項の化合物。

(5) 1-メチル-3-イソブチル-8-(2-(4-ジフェニルメチルピペラジニル)エチル)-キサンチンである特許請求の範囲第1項の化合物。

(6) 1,7-ジメチル-3-イソブチル-8-(3-(4-ジ(パラ-フルオロフェニル)メチルピペラジニル)プロピル)-キサンチンである特許請求の範囲第1項の化合物。

(7) 1-メチル-3-イソブチル-8-(2-(4-ジフェニルメチルピペラジニル)エチル)-キサンチンである特許請求の範囲第1項の化合物。

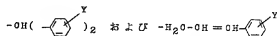
(8) 1,7-ジメチル-3-イソブチル-8-(3-(4-ジフェニルメチルピペラジニル)プロピル)-キサンチンである特許請求の範囲第1項の化合物。

(9) 1-メチル-3-イソブチル-8-(2-(4-ジ(パラ-フルオロフェニル)メチルピペ

水素基、フェニルおよびベンジル基よりなる群から選ばれ;

R<sub>3</sub>は水素および各場合に1〜5個の炭素原子を有するアルキル、ヒドロキシアルキルおよびジヒドロキシアルキルよりなる群から選ばれ;

R<sub>4</sub>は式



(式中Yは水素、ハロゲンおよび各場合に1〜5個の炭素原子を有するアルキルおよびアルコキシ基およびヒドロキシ基よりなる群から選ばれる)の基よりなる群から選ばれ;

Zはメチレンおよび2〜5個の炭素原子を有する炭化水素基(これらの炭化水素基は置換基としてヒドロキシ基を有していてもよい)よりなる群から選ばれ;そして

Aは式

生理学的に許容されうる炭付加塩よりなる群から選ばれる化合物を、適当な溶剤用担体とともに含有する医薬組成物。



(式中 p は 2 および 3 の整数から選ばれる)、  
式



(式中 q は 1 および 2 の整数から選ばれ、そして  
x は二重結合酸素および  $\text{-N-}$  (ここで  $\text{R}_5$  は水素、  
 $\text{R}_5$

および各場合に 1 ～ 5 個の炭素原子を有するアル  
キルおよびアルコキシよりなる群から選ばれる)  
よりなる群から選ばれる) および式  $\text{-N-(OH2)}_m\text{-N-}$   
 $\text{R}_6$   $\text{R}_6$

(ここで m は 2 ～ 6 の整数から選ばれ、そして  $\text{R}_6$   
は 1 ～ 5 個の炭素原子を有するアルキルよりなる  
群から選ばれる) のアミノ残基よりなる群から選  
ばれる) で示されるキサンテン化合物およびその